Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Über die Wirkung einiger Narkotika sowie von Promethazin und Diazepam auf die provozierte Wasserdiurese (Untersuchungen an wachen Ratten)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Margret Klauske geb. Schöneburg
aus Leipzig

1970

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Über die Wirkung einiger Narkotika sowie von Promethazin und Diazepam auf die provozierte Wasserdiurese (Untersuchungen an wachen Ratten)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margret Klauske geb. Schöneburg

aus Leipzig

Dekan: Prof. Dr.med. Herbert L a x

Referent: Prof. Dr.med. Franz Josef H a b e r i c h

Korreferent: Prof. Dr.med. Otto H. G a u e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.6.1970

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Methodik

III. Kritik der Methode

IV. Ergebnisse

1. Pentobarbital

2. Chloralhydrat und Chloralose

3. Vergleich von Pentobarbital, Chloralhydrat und Chloralose

4. Promethazin

5. Diazepam

6. Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0010

I. Einleitung

In der experimentellen Physiologie ist die Verwendung von Anästhetika häufig unumgänglich. Die genaue Kenntnis ihrer Wirkung auf die Funktionen des Organismus hat daher besondere Bedeutung. Unser Interesse galt speziell dem Einfluss auf die Harnausscheidung. Hier ist, was die konventionellen Narkotika betrifft, die Literatur recht umfangreich und z.T. durch sich widersprechende Befunde verwirrend. Gemeinsam mit dem Wissenszuwachs über die Funktionen des Zentralnervensystems änderten sich die Vorstellungen von den Wirkungsmechanismen dieser Pharmaka.

So vertraten PICK und Mitarb. in den 20-er Jahren die Ansicht, daß die die Großhirnrinde lähmenden Anästhetika (wozu man z.B. Äthylalkohol oder Chloralose zählte) diuresesteigernd wirken, während die das Mittelhirn lähmenden (Barbiturate) einen hemmenden Effekt auf die Urinausscheidung hätten. Für die Gruppe der Barbiturate hatte man somit schon recht treffende Vorstellungen. Hier sind auch die Befunde relativ einheitlich. Einige Autoren beschreiben allerdings eine Indifferenz bezüglich der Diuresewirkung (BLATTEIS und HORVATH, 1958; CORCORAN und PAGE, 1943). Als Versuchstiere dienten meist Hunde, die Höhe der Dosierung schwankte beträchtlich.

In den Arbeiten von DE BODO u.a. (DE BODO und BLOCK, 1941; DE BODO und PRESCOTT,1945) wird erstmalig die Rolle der Neuro-

hypophyse beim Zustandekommen der Antidiurese durch Barbiturate erwähnt. Die Autoren erzielten bei vollständig hypophysektomierten Hunden durch vollnarkotisch wirksame Mengen von Pheno-, Pentobarbital oder Amytal keine Hemmung der Urinausscheidung. War die Hypophysektomie nicht vollständig, so reichten kleine Reste verbliebenen Gewebes aus, um eine Antidiurese zu induzieren. Die etwa aus der gleichen Zeit stammende Arbeit VERNEY's (1947) gab weiteren Aufschluß über die Funktion Hypothalamus-Hypophysenhinterlappensystems. Dieser Mechanismus erwies sich als Angriffspunkt auch anderer, ebenfalls narkotisch wirksamer Substanzen.Clearance-Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zeigten, daß die Glomerulumfiltrationsrate auch nach Gabe von Barbituraten konstant blieb. Der ADH-Mechanismus schien also der allein verantwortliche zu sein. H.HELLER und Mitarb. (1932) konnten einen allerdings nicht signifikanten Anstieg der antidiuretischen Aktivität im Plasma nach Pentobarbital verzeichnen. Andere Pharmaka, z.B. Morphin oder Äther, waren hier stärker wirksam. GINSBURG und BROWN (1956) fanden bei ähnlicher Methodik deutlichere Nembutal^{R}-Effekte.

Veröffentlichungen, in denen über Vergleiche von Substanzen berichtet wird, sind zahlreich. Relativ wenig beschrieben wird jedoch die Dosis-Wirkungsabhängigkeit. DE BODO (1941) gibt lediglich an, daß z.B. Nembutal^{R}, als Vollnarkosedosis gegeben, die Diurese bei der Mehrzahl der Versuchstiere auf 50 % herabsetzte.

Über Chloralhydrat und Chloralose findet man unterschiedliche Angaben. Der von PICK vertretenen Auffassung im Sinne einer Diuresesteigerung widersprechen die Arbeiten von DE BODO (1941) und H.HELLER (1932). Beide konnten keinerlei Beeinflussung der Urinausscheidung nachweisen. LAMBRECHTS (1931 und 1933) fand hingegen eine deutliche Diuresehemmung durch Chloralose bei Hunden. Gleichlautendes beschreiben LEMAIRE und Mitarb. (1958). Chloralose-narkotisierte Hunde zeigten eine Antidiurese, die sich mittels Urinproben auf hydrierte Ratten übertragen ließ.

Die mangelnden Angaben über abgestufte Dosierungen ließen zusätzlich zu den sich widersprechenden Berichten erneute Untersuchungen interessant erscheinen.

Die Gruppe der Phenothiazine hat seit dem Beginn der 50-er Jahre vor allem in der Humanmedizin rasche Verbreitung gefunden. Entsprechend stammen erste Berichte über die Diuresewirkung auch aus der Klinik, z.T. waren dies Zufallsbefunde. PARRISH und LEVINE (1956) führten genauere Untersuchungen mit Chlorpromazin am Menschen durch und beobachteten einen Anstieg der Urinausscheidung trotz Abfall der GFR anhand der Inulinclearance. Eine Hemmung der Freisetzung von antidiuretischem Hormon wird diskutiert. MOYER und Mitarb. (1957) fanden sowohl beim Hund als auch beim Menschen eine Steigerung der Urinausscheidung verbunden mit einem Anstieg der GFR nach Gabe von Promethazin. KLOSTERHALFEN (1961) konnte dies durch klinische Untersuchungen bestätigen.

Wie bereits oben erwähnt, sind der Literatur nur wenige Angaben über abgestufte Dosierungen zu entnehmen. Dies stand gemeinsam mit einem Substanzenvergleich im Mittelpunkt unserer Untersuchungen.

II. Methodik

Als Versuchstiere dienten insgesamt 43 weibliche, 150 - 220 g schwere Albinoratten (Stamm Sprague-Dawley). Nach der Methode von AZIZ und Mitarb. (1964) wurde zwei Tage vor Versuchsbeginn in Äthernarkose ein Duodenaldauerkatheter einoperiert. Ein ca. 10 cm langer PVC-Schlauch (0.45 x 0.9 mm) erhielt nahe der später zu implantierenden Spitze eine ca. 4 mm lange Manschette (0.5 x 1 mm). Nach Laparotomie wurde dieser Katheter zunächst lateral des rechten M.psoas nach außen geführt. Anschließend ließ sich die Katheterspitze nach Pylorotomie duodenalwärts vorschieben, der Schlauch wurde hinter der oben beschriebenen Manschette ca. 5 mm vom Einstich mit einer Einzelnaht am Magen fixiert. Nach Bauchdeckenverschluß dienten als Verband mehrere zirkulär geführte Heftpflasterstreifen sowie ein ca. 4 x 3 cm großes Stück Maschendraht, welches den Katheter schützen sollte.

Dieser Eingriff wurde gut vertragen: bereits wenige Stunden danach nahmen die Tiere spontan Nahrung zu sich. Wasser und Altromin^{R}-Trockenfutter wurden ad libitum verabreicht. Die aufgenommenen Trink- und Futtermengen konnten nicht exakt quantitativ bestimmt werden.

Am Versuchstage post oper. wurde aus PVC-Schlauch (0.45 x 0.9 mm oder 0.5 x 1 mm) ein Blasenkatheter angefertigt. Neben einer Spitze erhielt dieser ein oder zwei ovale Seitenlöcher. Nach kurzem Ätherrausch ließ sich der Katheter rela-

tiv leicht in die Harnblase der weiblichen Tiere vorschieben. Das Tier wurde in einen zylinderförmigen, in Länge und Durchmesser variierbaren Kunststoffkäfig gesetzt, der die Bewegungsfreiheit weitgehend einschränkte, jedoch ein unbeengtes Liegen ermöglichte. Der Blasenkatheter wurde an der Schwanzwurzel des Tieres, der Schwanz am herausschiebbaren Kotkasten des Käfigs fixiert. Der Duodenalkatheter war durch eine Öffnung frei zugänglich.

Die Diurese wurde fortlaufend mit Hilfe eines Tropfenzählers und Ordinatenschreibers auf einem Rußkymographion registriert. Der Tropfenzähler arbeitete nach dem Prinzip der Lichtschranke. Die Impulse des Phototransistors wurden elektronisch verstärkt und dem Ordinatenschreiber zugeführt. Das Tropfenvolumen hängt hauptsächlich von der Weite des Kanülenrohrs ab und beträgt bei den beiden benutzten Zählanlagen 15.2 bzw. 16.0 µ l. Die Rückstellung des Ordinatenschreibers erfolgte einmal pro Minute, die Laufgeschwindigkeit des Kymographions betrug 1 mm/min. Die Versuchsanordnung ist in Abb. 1 schematisch dargestellt.

Frühestens 90 Minuten nach Abschluß der Katheterisierung wurde mit der Registrierung der Diurese begonnen. Eine Beeinflussung der Diurese durch die Äthernarkose war dann mit Sicherheit auszuschließen (GINSBURG und BROWN, 1956). Zunächst erfolgte die Registrierung der Ruhe- oder Ausgangsdiurese, die naturgemäß in ihrer Höhe vom Hydrierungszustand des Tieres ab-

hängig ist. Genau eine Stunde nach Beginn der Aufzeichnung erhielt das Tier einen Wasserstoß entsprechend 1 % des Körpergewichtes in das Duodenum. Wiederum wurde über den Zeitraum einer Stunde registriert. Zwei Stunden nach Versuchsbeginn wurde ein erneuter Wasserstoß intraduodenal gegeben, diesmal mit Zusatz einer pharmakologisch wirksamen Substanz. In einigen Versuchen wurde die Portionsmenge beim zweiten Wasserstoß geteilt, mit zwei verschiedenen Pharmaka versetzt und 115 bzw. 125 Minuten nach Versuchsbeginn gegeben. Erneut erfolgte die Registrierung der Diurese für eine Stunde. Der Urin wurde fraktioniert gesammelt und einer näheren Untersuchung zugeführt. Dabei wurden folgende Parameter bestimmt:

1. die Osmolarität des Urins (kryoskopisch, Gefrierpunktosmometer der Fa. Knauer, Berlin 33)
2. die Urinkonzentration an Na^+ und K^+ (Flammenphotometer Eppendorf)
3. in einigen Versuchen die Harnstoffkonzentration im Urin (Urastrat-Streifenmethode der Fa. Warner-Chilcott, Vertrieb Fa. Gödecke, Freiburg)

Als Pharmaka dienten die Anästhetika Pentobarbital (Nembutal^R Abbott), Chloralhydrat und Chloralose (Merck), das Neuroleptikum Promethazin (Atosil^R Bayer) und das Ataraktikum Diazepam (Valium^R Roche). Bei den Anästhetika werden folgende Mengen als "Vollnarkosedosis" (VND) bezeichnet (LUMB, 1963):

Pentobarbital	2 mg/ kg	Körpergewicht
Chloralhydrat	0.3 g/kg	" "
Chloralose	0.1 g/kg	" ".

Die gegebenen Mengen wurden als Quantum in Prozent der VND angegeben. Bei den restlichen Substanzen läßt sich eine VND natürlich nicht angeben, sie wurden folgendermaßen verabfolgt:

Promethazin	2 mg/kg und 5 mg/kg
Diazepam	1 mg/kg, 2 mg/kg und 6 mg/kg.

Durch Kenntnis des Einzeltropfenvolumens ließ sich die ausgeschiedene Urinmenge pro Zeiteinheit genau bestimmen. Für jeden Versuch wurden drei Volumina angegeben:

1. das der Ausgangsdiurese
2. die nach der ersten Stoßhydrierung ausgeschiedene Harnmenge
3. die nach der zweiten Stoßhydrierung ausgeschiedene Harnmenge.

Als Bezugsgröße diente das infundierte Stoßvolumen an Wasser mit oder ohne Pharmakon, stets 1 % des Körpergewichtes. Die pro Stunde ausgeschiedene Urinmenge wurde in Prozent dieses Volumens berechnet. Diese Quotienten waren Einzeldaten für die Berechnung der Mittelwerte und Streuungen, die durch einen Computer erfolgte (Linc-8-Computer der Fa. Digital Equipment).

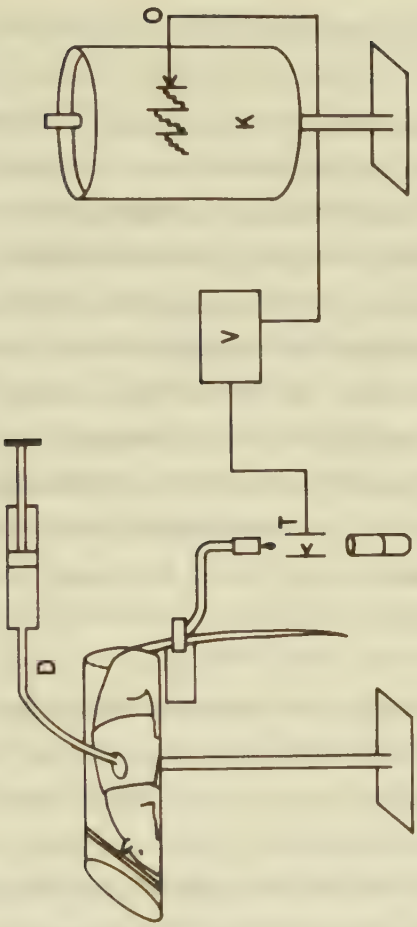

Abb. 1: schematische Darstellung der Versuchsanordnung

D Duodenalkatheter T Tropfenzähler

V elektronischer Impulsverstärker

K Rußkymographion O Ordinatenschreiber

III. Kritik der Methode

Der als Anästhetikum für die Blasenkatheterisierung verwendete Äther besitzt antidiuretische Eigenschaften (GINSBURG und BROWN, 1956; H.HELLER und SMIRK, 1932; J.HELLER, 1960). Diese Wirkung sollte bei Versuchsbeginn, spätestens aber nach Applikation des Testpharmakons nicht mehr nachweisbar sein. Die Volumina der Vorperioden sind für eine Beurteilung nicht verwendbar. Wie bereits oben erwähnt, ist die Ausgangsdiurese - abhängig von der Trinkmenge vor Versuchsbeginn - unterschiedlich stark. Nach der ersten Stoßhydrierung war in fast allen Versuchen die Wasserbilanz positiv. Der antidiuretische Effekt kann also zu diesem Zeitpunkt nicht mehr wirksam gewesen sein.

Um eine Beurteilung verschiedener Substanzen unter gleichen Bedingungen zu ermöglichen, wäre u.a. auch zu fordern, daß der Wirkungseintritt gleich rasch erfolgt. Dies läßt sich durch orale Applikation nicht ideal erreichen. Pentobarbital und Chloralhydrat zeigen nach spätestens 7 Minuten einen deutlichen anästhetischen Effekt. Promethazin und Diazepam, die keine deutliche Narkosewirkung haben, sind als gut resorbierbare, ohne vorherigen Abbau wirksame Substanzen bekannt. Lediglich Chloralose, welche, um als Narkotikum wirksam zu sein, erst zu Trichloracetaldehyd bzw. Trichloräthanol metabolisiert werden muß, macht hier eine Ausnahme. Erst nach 20 - 30 Minuten bei oraler Gabe konnte ein deutlicher An-

ästhesie-Effekt beobachtet werden. Bei dieser Substanz wurden die Urinstundenportionen fraktioniert vor und nach Wirkungseintritt untersucht.

Zahlreiche Pharmaka zeigen das Phänomen der Gewöhnung, d.h. zunehmender Wirkungsverlust bei gleicher Dosierung über längere Zeit. Nach REMMER (1963) soll dies z.B. bei den Barbituraten Folge eines beschleunigten oxydativen Abbaus in den Lebermitochondrien (sog. Enzyminduktion) sein. Da in unseren Versuchen 80 % der Tiere weniger als viermal und nur drei Ratten häufiger als fünfmal verwendet wurden, kann dieser Effekt sicher vernachlässigt werden.

Zur Harnstoffbestimmungsmethode ist zu erwähnen, daß der benutzte Streifentest nach GRABENER (1963) gute Übereinstimmung mit anderen, aufwendigeren Methoden zeigt. Lediglich bei hohen Meßwerten, die bei unseren Bestimmungen niemals auftraten, ergaben sich Abweichungen.

In einer Versuchsreihe wurde die additive Wirkung zweier Substanzen (Pentobarbital und Promethazin) auf die Diurese untersucht. Eine wechselseitige Inaktivierung dieser Pharmaka mußte ausgeschlossen werden. Nembutal^{R}, als Vollnarkosedosis gegeben, zeigte auch bei gleichzeitiger Atosil^{R}-Zufuhr die volle anästhetische Wirkung. Diese Arzneimittelkombination ist überdies nicht als inkompatibel bekannt. Sicherheitshalber wurden die Substanzen getrennt in zehnminütigem Abstand intraduodenal infundiert.

Dichteänderungen des Urins bei verschiedenen Diuresezuständen haben erfahrungsgemäß einen so geringen Einfluß auf die Tropfengröße, daß im Rahmen der übrigen Fehlerquellen diese Ungenauigkeit nicht zu berücksichtigt werden braucht.

IV. Ergebnisse

1. Pentobarbital

Pentobarbital zeigte von allen verwendeten Pharmaka die deutlichste antidiuretische Wirkung. Bemerkenswerterweise war bei einer Gabe von nur 25 % der Vollnarkosedosis die Verminderung der Urinausscheidung bereits maximal, d.h. genauso stark wirksam wie bei der VND. Hierbei wurde das Niveau der Ausgangsdiurese unterschritten (s. Abb. 2). Die Dosis-Wirkungsbeziehung zeigt das Bild einer typischen Sättigungskurve (rascher Anstieg der antidiuretischen Wirkung bei kleinen Dosen, Plateaubildung). Unter Einfluß von 2 mg/kg Nembutal^{R} zeigten alle Versuchstiere vollen anästhetischen Effekt. Der Muskeltonus war schlaff, es erfolgte keinerlei Reaktion selbst auf grobe Schmerzreize.Die Atemfrequenz war herabgesetzt. Durchschnittlich 2 - 3 Stunden nach Applikation des Pharmakons erwachten die Tiere und erschienen am folgenden Tage nachwirkungsfrei. Bei Gabe von 1 mg/kg war die narkotische Wirkung nur noch unvollständig. Die Tiere waren nicht ausreichend relaxiert und reagierten, wenn auch gering, auf Schmerzreize. Auch eine kürzere Operation hätte bei dieser Dosierung nicht durchgeführt werden können. Bei weiterer Herabsetzung der Pentobarbital-Gaben war überhaupt keine sichere Wirkung mehr feststellbar, d.h. bei 25 % der VND z.B. waren die Tiere praktisch "wach".

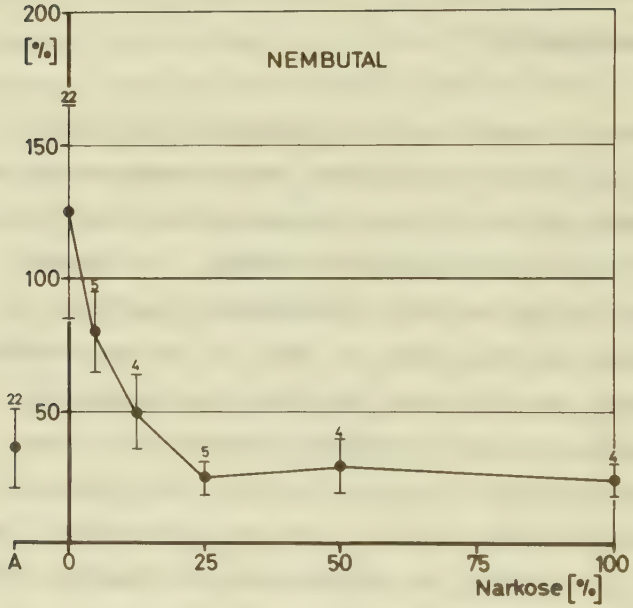

Abb. 2: Diurese nach Nembutal^{R} in Abhängigkeit von der Dosierung

Abszisse: Dosis in Prozent der Vollnarkosedosis

Ordinate: Diurese in Prozent des infundierten Stoßvolumens

A Ausgangsdiurese

An den Meßwerten sind jeweils die Anzahl der Versuche sowie die Standardabweichung in Richtung der Ordinate angegeben

2. Chloralhydrat und Chloralose

Auch diese Substanzen hatten einen antidiuretischen Effekt, wobei der des Chloralhydrats bei hoher Dosierung ausgeprägter war (s. Abb. 3 und 4). Im Unterschied zu Pentobarbital war hier die antidiuretische Wirkung sehr viel geringer und die Streuung größer. Immerhin waren in allen Versuchen bei Vollnarkose nach einer Stunde erst 50 % des infundierten Stoßvolumens ausgeschieden.

Auch subjektiv unterschied sich die Chloralhydrat- bzw. Chloralose-Anästhesie von der Nembutal^{R}-Narkose. Bei Maximaldosierung war die Muskelrelaxation nicht ganz so ausgeprägt, die Schmerzlosigkeit hingegen ausreichend. Die Tiere erwachten wesentlich später als nach Pentobarbital (durchschnittlich nach 5 - 6 Stunden), zwei der sechs mit Chloralose narkotisierten Ratten verstarben ohne vorheriges Erwachen. Bereits bei Gabe von 75 % der VND beider Pharmaka war die Wirkung sehr deutlich herabgemindert, es trat kein Tiefschlaf mehr ein. Bei den Tieren, die nach einer vollnarkotisch wirksamen Dosis Chloralhydrat oder Chloralose wieder erwachten, traten häufig danach stundenlang stereotype, krampfartige Bewegungen auf. Die Tiere warfen sich in ausgeprägten Fällen ständig hin und her. Bei leichteren Fällen beschränkten sich diese Bewegungen auf den Kopf. Auch bei 75 % der VND traten diese Erscheinungen hin und wieder auf. Hinsichtlich der antidiuretischen Wirkung wird trotz der vollnarkotischen und teilweise letalen Dosierung ein "Plateau" der Diuresehemmung nicht erreicht.

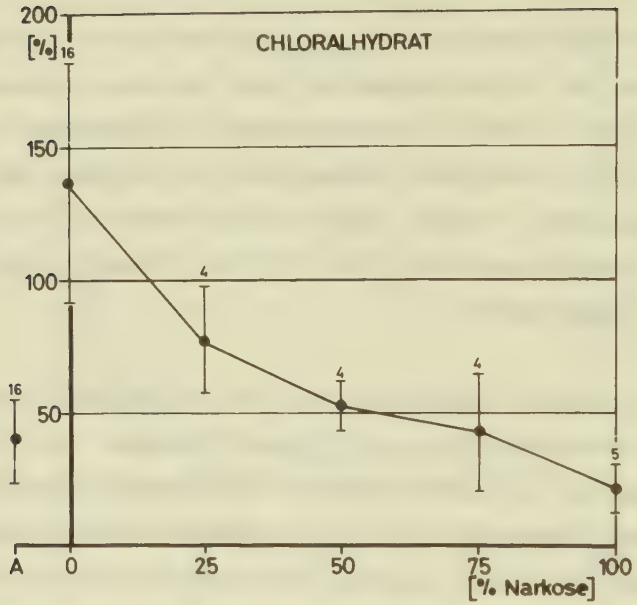

Abb. 3: Diurese nach Chloralhydrat in Abhängigkeit von der Dosierung

Abszisse: Dosis in Prozent der Vollnarkosedosis

Ordinate: Diurese in Prozent des infundierten Stoßvolumens

A Ausgangsdiurese

An den Meßwerten: Anzahl der Versuche und Standardabweichungen

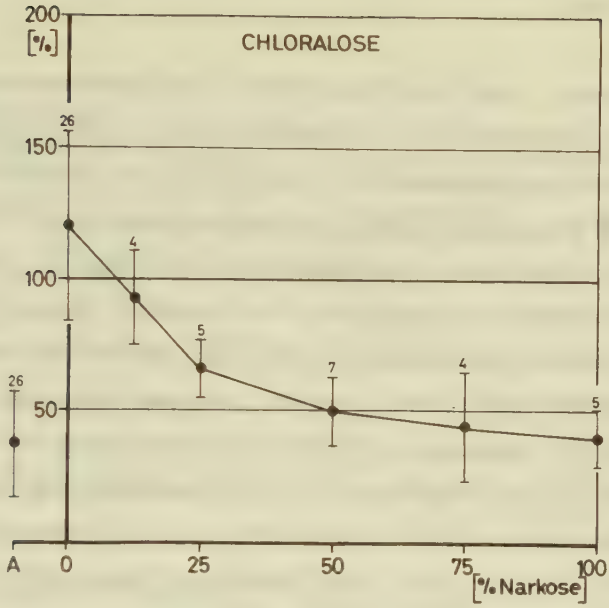

Abb. 4: Diurese nach Chloralose in Abhängigkeit von der Dosierung
Koordinaten wie bei Chloralhydrat

3. Vergleich von Pentobarbital, Chloralhydrat und Chloralose

In Abb. 5 sind zum Vergleich die antidiuretischen Wirkungen von Pentobarbital, Chloralhydrat und Chloralose halblogarithmisch aufgetragen. Bei Nembutal^{R} ist die antidiuretische Wirkung bis zum Erreichen des Sättigungswertes (25 % der VND) linear proportional dem Logarithmus der Dosis. Die Kurven von Chloralhydrat und Chloralose sind ebenfalls linear, jedoch nach höheren Dosierungen versetzt. Die Kurven von Nembutal^{R} und Chloralhydrat haben etwa den gleichen Neigungswinkel.

Sehr im Gegensatz zu dieser antidiuretischen Wirkung sind die Effekte der Substanzen auf die "Wachheit" und den "Tonus" der Muskulatur. Beide wurden nicht objektiv gemessen, sondern aus dem Verhalten der Tiere quantitativ abgeschätzt. In Abb. 6 ist zur Orientierung das Ergebnis dieser Beobachtungen schematisch dargestellt.

4. Promethazin

Promethazin aus der Phenothiazinreihe schien bei einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht die Harnausscheidung zu steigern (Abb. 7). Der statistische Vergleich ist in Tabelle I wiedergegeben. Die Diuresesteigerung ist gegenüber dem Leerstoß mit $p < 0.03$ und auch gegenüber einer Dosierung von 5 mg/kg KG signifikant ($p < 0.02$).

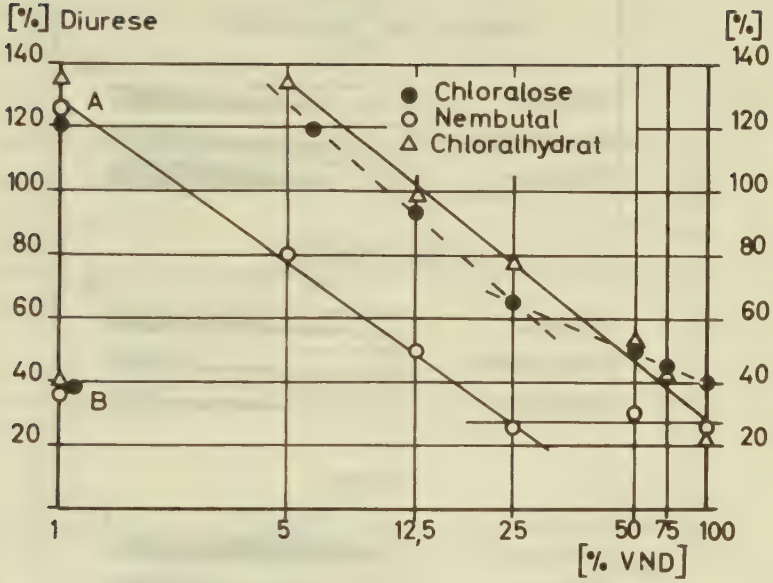

Abb. 5: Vergleich der Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit bei der Diurese nach Pentobarbital, Chloralhydrat und Chloralose

Abszisse: Dosis in Prozent der Vollnarkosedosis

Ordinate: Diurese in Prozent des infundierten Stoßvolumens

A Diurese nach Kontrollwasserstoß

B Ausgangsdiurese

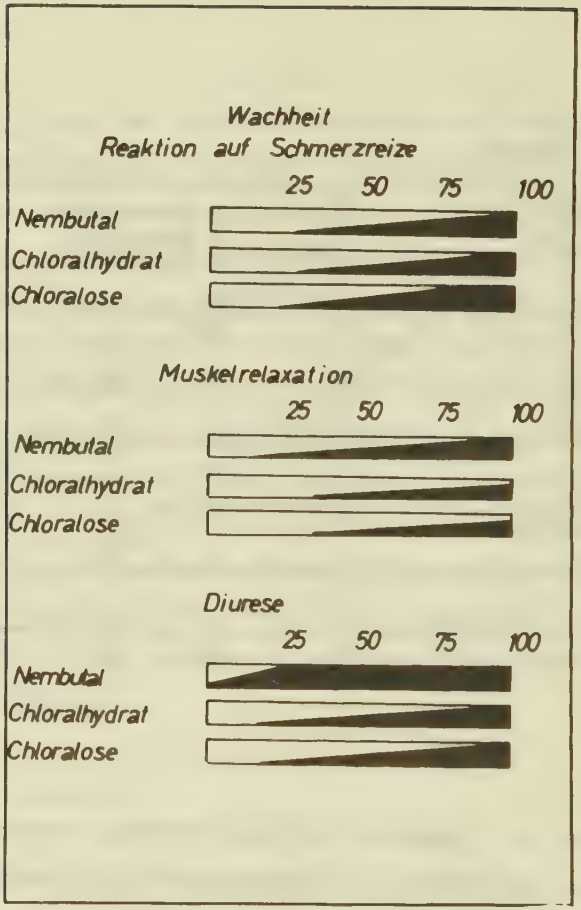

Abb. 6: Vergleich des Einflusses dreier Narkotika auf "Wachheit", Muskelrelaxation und Diurese

Ziffern: Prozent der Vollnarkosedosis

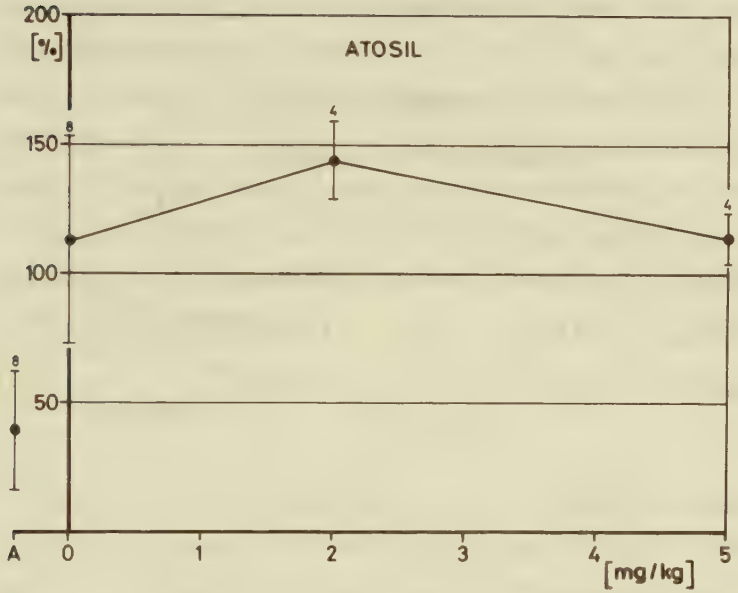

Abb. 7: Diurese nach Atosil^{R} in Abhängigkeit von der Dosierung

Abszisse: Dosis in mg/kg Körpergewicht

Ordinate: Diurese in Prozent des infundierten Stoßvolumens

A Ausgangsdiurese

An den Meßwerten: Anzahl der Versuche sowie Standardabweichungen

Tabelle I

Diurese nach Promethazin

	M	n	σ	σ_D	p
Leerstoß	112,5	4	14,5		
				10,45	< 0,03
2 mg/kg	144,2	4	15,3		
				9,15	< 0,02
5 mg/kg	113,7	4	10,0		

Tabelle 1: Statistischer Vergleich der Diurese nach Kontroll-Wasserstoß sowie nach zusätzlicher Gabe von Promethazin (2mg bzw. 5 mg/kg Körpergewicht)

Dieser Effekt konnte durch die Kombination mit dem stark antidiuretisch wirkenden Pentobarbital verdeutlicht werden. Er erwies sich von der Höhe der Nembutal^{R}-Gabe abhängig. Die Abb. 8 zeigt eine Parallelverschiebung im Sinne einer geringeren Antidiurese bei zusätzlicher Applikation von Promethazin. Bei einer Pentobarbital-Dosierung von mehr als 50 % der Vollnarkosedosis konnte keine deutliche Beeinflussung mehr erreicht werden. Weder allein noch in Kombination mit Nembutal^{R} zeigte Atosil^{R} irgendeine subjektiv zu beobachtende Wirkung auf die Versuchstiere (Wachheit, Reaktion auf Schmerzreize, Muskeltonus).

5. Diazepam

Diazepam verhielt sich auch bei extrem hoher Dosierung (6 mg/kg Körpergewicht) indifferent bezüglich der Diurese (Abb. 9). Wie bei Promethazin war kein Sedierungseffekt erkennbar.

6. Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen

Die Bestimmung der Gesamtosmolarität und der Konzentration von Natrium, Kalium sowie Harnstoff in den Urinportionen sollte Aufschluß geben über den Wirkungsmechanismus bezüglich der Diurese (Beeinflussung der Glomerulumfiltrationsrate, ADH-Mechanismus). Die Ergebnisse zeigen, daß dies bei der angewandten Methodik kaum möglich ist. In Kontrollversuchen waren

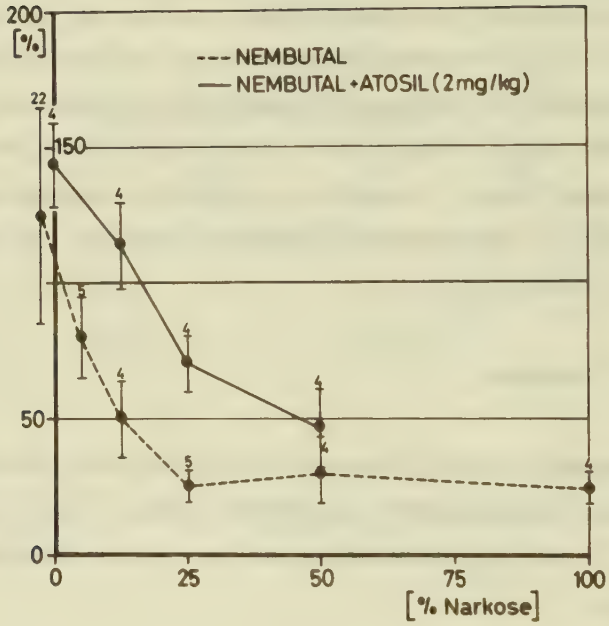

Abb. 8: Vergleich der Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit bei der Diurese nach Gabe von Nembutal^{R} sowie nach kombinierter Gabe von Nembutal^{R} und Atosil^{R}
Koordinaten wie in den vorausgehenden Abbildungen

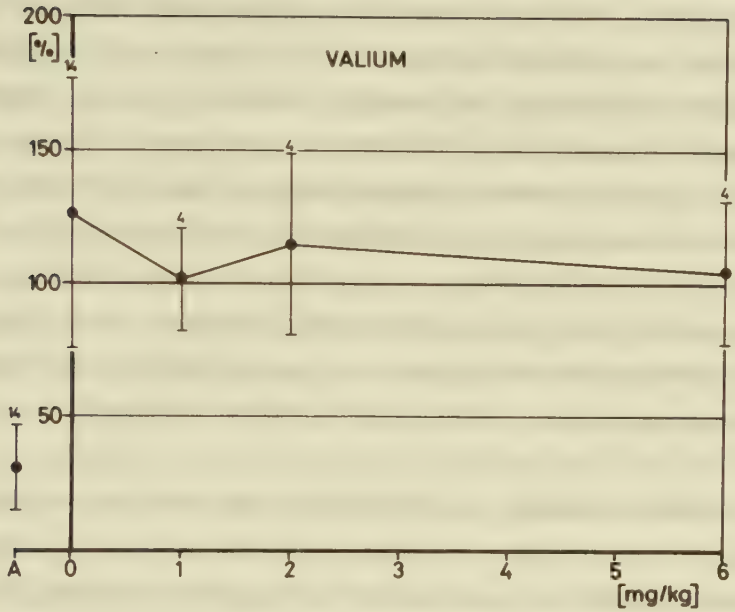

Abb. 9: Diurese nach Valium^{R} in Abhängigkeit von der Dosierung

Abszisse: Dosis in mg/kg Körpergewicht

Ordinate: Diurese in Prozent des infundierten Stoßvolumens

A Ausgangsdiurese

An den Meßwerten: Anzahl der Versuche sowie Standardabweichungen

osmotisch aktive Substanzen im Sammelurin nach einem zweiten Wasserstoß auch ohne zusätzliche Gabe eines Testpharmakons in geringerer Menge vorhanden (80 % der Menge nach dem ersten Wasserstoß). Jedoch wird deutlich, daß bei einer durch Pentobarbital oder Chloralose ausgelösten Vollnarkose die Ausscheidung von Elektrolyten und Harnstoff gegenüber der nach reinem Wasserstoß bis auf 50 % reduziert ist. Bei einer Dosierung von 25 % der Vollnarkosedosis an Pentobarbital und Chloralose wurde eine Ausscheidung an osmotischen Substanzen erreicht, die nach beiden Narkotika bei ca. 68 % verglichen mit dem ersten Wasserstoß lag. Die Harnstoffausscheidung wurde durch Chloralose ebenso beeinflusst wie die Elektrolytausscheidung. Sie war nach voller Narkose auf die Hälfte reduziert.

Promethazin schien die Elimination osmotisch aktiver Substanzen unsicher, eher im Sinne einer Herabsetzung zu beeinflussen. Auffällig war jedoch bei kombinierter Gabe von Promethazin und Pentobarbital (letzteres in 12.5 und 25 % der VND dosiert) eine deutliche und regelmäßig einsetzende Steigerung der Natriumausscheidung bis auf 165 % gegenüber dem ersten Wasserstoß. Die Gesamtosmolarität war entsprechend ebenfalls erhöht. Der Einfluß aller verwendeten Substanzen auf die Kaliumausscheidung ist schwankend und läßt keinerlei Tendenz erkennen. Diazepam scheint bezüglich der Elimination von osmotisch aktiven Substanzen ohne Wirkung zu sein.

V. Diskussion

In unseren Untersuchungen sollte zunächst gezeigt werden, ob die verwendeten Pharmaka überhaupt eine Wirkung auf die Diurese haben. Allgemein ist zu sagen, daß in der Literatur bisher keine Angaben über irgendwelche Dosis-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich des Einflusses der Narkosemittel und der anderen hier untersuchten Pharmaka auf die Diurese zu finden sind. Pentobarbital hatte den stärksten Effekt. Dies entspricht am ehesten den Ergebnissen von GINSBURG und BROWN (1956), die ebenfalls Albinoratten verwendeten. Sie konnten eine deutliche Steigerung der antidiuretischen Aktivität im Serum der Versuchstiere verzeichnen. Weniger ausgeprägte Diureseeffekte beim gleichen Narkotikum hatten J.HELLER (1960) und DE BODO (1941 und 1945). J. HELLER erhielt jedoch erst nach einer Stunde vom Zeitpunkt der Applikation der Substanz Testserum zur Bestimmung der antidiuretischen Aktivität. Nach dieser Zeit war in unseren Versuchen das Diureseminimum bereits überschritten. DE BODO hingegen verwendete Hunde. BLATTEIS und HORVATH (1958) erzielten mit Pentobarbital überhaupt keine Diuresewirkung, sie hydrierten ihre Hunde im Versuch jedoch 1.5 mal höher als wir.

Wurde die antidiuretische Aktivität im Serum untersucht, so fanden alle Autoren eine deutliche Steigerung durch Nembutal^{R}. Die Wirkung auf die GFR wird unterschiedlich beurteilt. CORCORAN und PAGE (1943) beschreiben eine Konstanz nach Gabe des Narkotikums, WEST und KELLER (1948) einen Abfall.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Chloralhydrat und Chloralose widersprechen den Befunden von GINSBURG (1956) und DE BODO (1941 und 1945). Sie unterstützen die Berichte LAMBRECHT's (1931 und 1933) und LEMAIRE's (1958). Sowohl GINSBURG als auch LEMAIRE untersuchten die antidiuretische Aktivität im Serum nach Gabe von Chloralose, jedoch nur der letztere erzielte eine Steigerung. LEMAIRE fand wie wir eine Hemmung der Diurese. Überraschend hierbei ist, daß er dies an Hunden bewies. GINSBURG, der wie wir Ratten verwendete, fand keine Wirkung auf die Urinausscheidung. Ein Befund LEMAIRE's ließ sich jedoch nicht reproduzieren: wir fanden keinen Unterschied in der Tendenz der Harnstoff- und Elektrolytausscheidung während der Antidiurese.

Die Ursachen der Abweichungen in den Untersuchungen zur Diuresewirkung von Chloralhydrat und Chloralose bei den verschiedenen Autoren sind nicht sicher anzugeben. Eine Rolle mag der Hydratationszustand der Versuchstiere spielen.

Erwähnt werden soll schließlich, daß Chloralose ein sehr ungeeignetes Pharmakon für die Anästhesie der Albinoratte ist, wie die hohe Letalität bei Verabreichung der "Vollnarkosedosis" zeigt. Eine etwas geringere Dosierung brachte keinen ausreichenden anästhetischen Effekt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Promethazin stimmen mit denen der in der Einleitung zitierten Autoren überein.

Sowohl Chlorpromazin als auch Promethazin scheinen eine Steigerung der Urinausscheidung zu bewirken. Obwohl bei Clearance-Untersuchungen voneinander abweichende Ergebnisse gewonnen wurden (Abfall bei PARRISH und LEVINE, Steigerung bei MOYER), fanden alle Autoren erhöhte Urinvolumina nach Applikation dieser Phenothiazine. Gemeinsam wird eine Beeinflussung des ADH-Mechanismus hierfür verantwortlich gemacht. Unsere Untersuchungen scheinen dies, wenn auch indirekt , zu bestätigen: das sicher auf die ADH-Freisetzung wirkende Pentobarbital war weniger effektiv, wenn gleichzeitig Promethazin gegeben wurde.

Die Unwirksamkeit von Diazepam auf die Diurese entspricht zahlreichen klinischen Nebenbefunden.

VI. Zusammenfassung

Weiblichen Albinoratten wurde ein Duodenaldauerkatheter einoperiert sowie für die Dauer des Versuches ein Blasenkatheter angelegt. Sie erhielten Stoßinfusionen ohne bzw. mit Zusatz einer pharmakologisch wirksamen Substanz, dabei wurde die Diurese fortlaufend registriert. Die Ergebnisse waren folgende:

1. Pentobarbital wirkt stark antidiuretisch. Noch bei einer Zufuhr von nur 25 % der Vollnarkosedosis wird ein Maximum an Ausscheidungsverminderung des Urins erreicht. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bei graphischer Darstellung exponentiell.

2. Chloralhydrat und Chloralose zeigen einen geringeren antidiuretischen Effekt. Die Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit ist exponentiell, jedoch im untersuchten Bereich ohne Plateaubildung.

3. Promethazin ist bei einer Dosierung von 2 mg/kg in der Lage, die Diurese statistisch signifikant zu steigern. Die antidiuretische Wirkung von Pentobarbital kann in einem bestimmten Dosierungsbereich bei gleichzeitiger Verabfolgung von Promethazin vermindert werden.

4. Diazepam ist selbst bei hoher Dosierung ohne Wirkung auf die Diurese.

VII. Literaturverzeichnis

Aziz, O., F.J. Haberich und P.E. Nowacki
Technik der Dauerkatheterisierung der Vena portae und der Vena cava caudalis an der wachen Ratte
Naturwissensch. 51; 557; 1964

Blake, W.D.
Some effects of Pentobarbital and anaesthesia on renal haemodynamics, water and electrolyte excretion in the dog
Am. J. Physiol. 191; 393; 1957

Blatteis, C.M. Horvath, S.M.
Renal and cardiovascular effects of anaesthetic doses of Pentobarbital
Am. J. Physiol. 192; 353; 1958

Corcoran, A.C., Page, I.H.
Effects of Pentobarbital sodium on renal function and blood pressure in dogs
Am. J. Physiol. 140; 234; 1943

Bolz, W.
Allgemeinnarkose beim Tier
Ferd. Enke; Stuttgart 1961

De Bodo, R.C., Block, H.I.
The effects of narcotics on diuresis
J. Pharmacol. 72; 4; 1941

De Bodo, R.C., Prescott, K.F.
The antidiuretic action of barbiturates and the mechanism involved in this action
J. Pharmacol. 85; 222; 1945

Emge, L.A., Hoffmann, P.E.
Influence of sodium barbital (amytal) on urinary excretion
California West. Med. 33; 718; 1930

Ginsburg, M., Brown, L.
Effects of anaesthetics and haemorrhage on the release of neurohypophyseal antidiuretic hormone
British. J. Pharmacol. 11; 236; 1956

Grabener, E.
Vergleichsuntersuchungen zur Harnstoffbestimmung mittels eines Urease-Teststreifens
Deutsche Med. Wochenschr. 17; 907; 1963

Heller, H., Smirk, F.H.
Studies concerning the alimentary absorption of water and tissue hydration in relation to diuresis
IV. The influence of anaesthetics and hypnotics on the absorption and excretion of water
J. Physiol. 76; 293; 1932

Heller, J.

The Physiology of the antidiuretic hormone:
IV. The effect of certain anaesthetics on the antidiuretic activity of the rat blood plasma
Physiol. Bohemoslovenica 9; 283; 1960

Klosterhalfen, H.

Über den Einfluß der Phenothiazine auf die Nierenfunktion
Z. Urol. 54; 305; 1961

Lambrechts, A.

A l'influence de la narcose au chlralose sur les compositions urinaire et sanguine du chien
C.R. Soc. Biol. Paris, 107; 251; 1931

Lambrechts, A.

Modifications sanguines et fonctionnement rénal au cours de la narcose au chloralose chez le chien
Arch. internat. Pharmacodynamic 44; 189; 1933

Lemaire, R.

Influence de l'administration du chloralose sur l'excretion urinaire d'hormone antidiuretique chez le chien
C.R. Soc. Biol. Paris 152; 966; 1958

Lumb, William V.

Small animal anaesthesia
Lea & Febinger, Philadelphia, 1963

Moyer, J.M.

Antibiotic Med. Clin. Therap. 4; 613; 1957

Page, I.H., del Greco, F., Corcoran, A.C.

Effects of Pentobarbital anaesthesia, high spinal cord section and large doses of ganglioplegic agents on haemodynamic functions measured by Dye dilution

Am. J. Physiol. 179; 601; 1954

Parrish, A.E., Levine, E.H.

Chlorpromazine - induced diuresis

J. Laborat.Clin. Med., St. Louis, 48; 264; 1956

de Stevens, G.

Diuretics

Academic Press, N.Y., London, 148; 1963

Remmer, H.

Die Ursache der Gewöhnung an oxydable Barbiturate

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path. Pharm. 244; 311;1963

Selkurt, E.E., Glauser, K.F.

Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 76; 257; 1951

Strauss, M.B.

Body water in man

Little, Brown & Comp., Boston, 1957

Verney, E.B.

The antidiuretic hormone and the factors which determine its release

Proc. R. Soc. 135; 25; 1947

West, C.D., Keller, R.M.

Effects of Pentobarbital and chloralose anaesthesia on renal function during solute diuresis in the dog

Am. J. Physiol. 180, 167; 1955

de Wied, D., Jinks, R.

Effects of chlorpromazine on antidiuretic response to noxious stimuli

Proc. exp. Biol., N.Y., 99; 44; 1958

Herrn Prof. Dr. med. F.J. Haberich danke ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die zahlreichen Ratschläge bei der Gestaltung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 14.2.1940 wurde ich als Tochter des Apothekers Paul Schöneburg und seiner Ehefrau Annie geb. Ziemer in Leipzig geboren.

Nach 8-jähriger Grundschulzeit (1945 - 1953) und 4-jährigem Besuch der Nikolai-Oberschule in Leipzig legte ich im Juni 1957 die Reifeprüfung ab.

Ab September 1957 studierte ich 2 Semester Anglistik und Schulmusik an der Universität Leipzig. Im Sommersemester 1959 begann ich das Medizinstudium an der Universität Mainz und bestand dort im Frühjahr 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach 3 weiteren Semestern an der Universität Hamburg legte ich im Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Das klinische Studium absolvierte ich mit Ausnahme zweier Auslandssemester (Universitäten Paris und Wien) ebenfalls in Hamburg. Im Herbst 1964 bestand ich dort die ärztliche Prüfung.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich im Februar 1965 auf der Inneren Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Berlin. Anschließend war ich 10 Monate am Physiologischen Institut der Freien Universität, dann 4 Monate auf der Gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Wenckebach-Krankenhauses und zuletzt 4 Monate auf der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln beschäftigt. Im Juni 1966 heiratete ich. Die Bestallung als Arzt erhielt ich im Mai 1967. Im Februar 1968 bestand ich in Hamburg das ECFMG-Examen.

Von 1967 - 1969 studierte ich 4 Semester Chemie an der Technischen Universität Berlin. Seit dem 1.4. 1970 bin ich in der Sektion Medizin des Osteuropa-Institutes der Freien Universität beschäftigt.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33